

# **LOW-MOLECULAR WEIGHT HEPARIN (LMWH) SEBAGAI PROFILAKSIS DEEP VEIN THROMBOSIS(DVT) PADA PASIEN TRAUMA**

Dian Megasafitri<sup>1</sup>, Wiargitha<sup>2</sup>, Sri Maliawan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mahasiswa Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

<sup>2</sup> Sub Bagian Bedah Trauma Bagian/SMF Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

<sup>3</sup> Sub Bagian Bedah Saraf Bagian/SMF Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

## **ABSTRAK**

*Deep Vein Thrombosis* (DVT) adalah terbentuknya bekuan darah (trombus) pada salah satu vena dalam yang menyalurkan darah kembali ke jantung. Cedera traumatik merupakan salah satu faktor risiko penting untuk terbentuknya DVT. Pembentukan trombus melibatkan tiga faktor penting meliputi aliran darah, komponen darah, dan pembuluh darah yang dikenal sebagai *Virchow's Triad*. Temuan klasik nyeri pada betis pada saat kaki dorsifleksi (*Homans sign*) merupakan tanda yang spesifik tetapi tidak sensitif dan terjadi pada setengah pasien dengan DVT. Anamnesis dan pemeriksaan fisik merupakan hal yang sangat penting dalam pendekatan pasien dengan kecurigaan mengalami DVT. Pemeriksaan radiologis merupakan pemeriksaan yang penting untuk mendiagnosis DVT. Walaupun pilihan modalitas ada banyak, bukti klinis level 1 sekarang ini mendukung penggunaan terapi farmakologis dengan antikoagulan *Low-Molecular Weight Heparin* (LMWH) sebagai agen profilaksis DVT primer. Berbagai jenis LMWH memiliki perbedaan indikasi yang diterima oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai profilaksis DVT berdasarkan berbagai bukti klinis yang mendukung. *Enoxaparin* diindikasikan paling luas sebagai profilaksis dan terapi DVT. *Tinzaparin* diindikasikan sebagai terapi tetapi tidak sebagai profilaksis DVT pada beberapa kelompok pasien. *Dalteparin* diindikasikan sebagai profilaksis namun tidak sebagai terapi DVT.

**Kata kunci:** DVT, LMWH, Enoxaparin

***LOW-MOLECULAR WEIGHT HEPARIN (LMWH) AS  
A PROPHYLAXIS OF DEEP VEIN THROMBOSIS (DVT)  
IN TRAUMATIC PATIENTS***

**ABSTRAK**

Deep Vein Thrombosis (DVT) is the formation of a blood clot (thrombus) in a vein in which to channel blood back to the heart. Traumatic injury is one of the important risk factors for DVT formation. Thrombus formation involves three important factors include the blood flow, blood components, and blood vessels, known as Virchow's Triad. Classical findings of pain in the calf of foot at dorsiflexion position (Homans sign) is a sign of a specific but not sensitive and occurs in half of patients with DVT. A thorough history and physical examination is very important in the approach to patients with suspicion of having DVT. Radiological examination is an important examination in diagnosing DVT. Although there are many choices modality, the level 1 clinical evidence now supports the use of pharmacologic therapy with anticoagulants Low-Molecular Weight Heparin (LMWH) for primary DVT prophylaxis agent. Different types of LMWH have different indications approved by the Food and Drug Administration (FDA) as DVT prophylaxis based on the varieties of clinical evidence. Enoxaparin is the most widely indicated as a prophylaxis and treatment for DVT. Tinzaparin is indicated as a therapy, but not as a DVT prophylaxis in some groups of patients. Dalteparin is indicated as a prophylaxis, but not as a DVT therapy.

**Keywords:** DVT, LMWH, Enoxaparin

## PENDAHULUAN

*Deep Vein Thrombosis* (DVT) adalah terbentuknya bekuan darah (trombus) pada salah satu vena dalam yang menyalurkan darah kembali ke jantung. Manifestasi klinis dari DVT sering tidak spesifik atau tidak nampak sama sekali, sehingga tidak mendapatkan terapi secara adekuat. DVT yang tidak dicegah atau diterapi dengan baik dapat menyebabkan trombus terlepas dan ikut aliran darah, kemudian menyumbat arteri yang menyuplai paru-paru. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya *Pulmonary Emboli* (PE) yang berpotensi mengancam nyawa penderita.<sup>1</sup>

Cedera traumatik merupakan salah satu faktor risiko penting untuk terbentuknya DVT. Tanpa *thromboprophylaxis*, rata-rata insiden DVT melebihi 50%. Walaupun DVT sendiri tidak mengancam nyawa, PE yang dihasilkan nantinya dapat menimbulkan morbiditas dan mortalitas. PE diperkirakan menjadi penyebab kematian ketiga pada pasien trauma yang bertahan lebih dari 1 hari setelah masuk rumah sakit. Pasien trauma memiliki risiko tinggi mengalami DVT akibat faktor ekstremitas bawah atau pelvis, cedera medula spinalis, cedera kepala, dilakukan intervensi pembedahan, pemasangan *femoral central venous catheter* dan imobilisasi lama.<sup>2</sup>

Modalitas yang ada sebagai *thromboprophylaxis* pada pasien trauma dapat diklasifikasikan menjadi 3 yaitu terapi farmakologis dengan antikoagulan, alat kompresi mekanik, dan *Inferior Vena Cava Filter* (IVCF). Walaupun pilihan modalitas ada banyak, bukti klinis level 1 sekarang ini mendukung penggunaan terapi farmakologis dengan antikoagulan *Low-Molecular Weight Heparin* (LMWH) sebagai agen profilaksis DVT primer. Modalitas yang lain seperti alat kompresi mekanik dan IVCF tidak

dipergunakan sebagai *tromboprophylaxis* primer, namun dapat membantu pada saat pemberian LMWH termasuk dalam kontraindikasi.<sup>2</sup>

## **EPIDEMIOLOGI**

DVT diperkirakan dialami oleh 900.000 orang di Amerika Serikat setiap tahun dan menyebabkan ratusan ribu orang dirawat di rumah sakit serta sekitar 300.000 orang meninggal dunia. Sekitar 2/3 memperlihatkan manifestasi sebagai DVT dan 1/3 sebagai PE dengan atau tanpa DVT sebelumnya.<sup>3</sup> Pada pasien trauma, insiden DVT antara 10-20% dan PE sekitar 2-3%.<sup>4</sup>

## **ETIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO**

Beberapa penelitian sudah mengidentifikasi faktor-faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya DVT pada pasien yang mengalami trauma (Tabel 1). Faktor-faktor risiko ini umumnya bersifat kumulatif dan pasien biasanya memiliki lebih dari satu faktor risiko.<sup>4</sup> Sebuah sistem penilaian *Risk Assesment Profile* (RAP) dikembangkan oleh Greenfield dan rekan-rekannya (Tabel 2). Penelitian yang dilakukan oleh Gearhart dan rekan-rekannya mendukung sistem penilaian tersebut, dimana pasien dengan  $RAP \geq 5$  memiliki risiko 3 kali lipat mengalami DVT daripada pasien dengan  $RAP < 5$ .<sup>3</sup>

## **PATOFISIOLOGI**

Pembentukan trombus melibatkan tiga faktor penting meliputi aliran darah, komponen darah, dan pembuluh darah yang dikenal sebagai *Virchow's Triad*. Trauma mayor sering mempengaruhi salah satu atau ketiga faktor ini yaitu hiperkoagulabilitas, cedera endotel dan stasis vena. Pasien trauma dengan ketiga faktor tersebut sangat berisiko

untuk mengalami DVT. Cedera langsung pada pembuluh darah dapat menyebabkan kerusakan tunika intima yang memicu trombosis sedangkan istirahat di tempat tidur dalam waktu yang cukup lama, imobilisasi, hipoperfusi dan paralisis yang lama dapat memicu terjadinya stasis vena.<sup>3</sup> Cedera tunika intima vena nampaknya menjadi penyebab utama terbentuknya DVT. Respon alami tubuh terhadap trauma vena adalah mengurangi pendarahan dari pembuluh darah yang rusak. Paparan protein-protein pada endotelium yang rusak memulai aktivasi dan proses adesi dari trombosit dan akhirnya memicu pembentukan trombin dan trombosis berikutnya (Gambar 1). Hiperkoagulabilitas merupakan fenomena yang diketahui terjadi sesudah trauma. Seyfer dan rekan-rekannya memperlihatkan bahwa kadar *Antithrombin-III* (AT III) menurun dengan cepat dalam beberapa jam sesudah terjadi trauma berat, yang mengindikasikan suatu keadaan hiperkoagulabilitas.<sup>4</sup>

## **MANIFESTASI KLINIS**

DVT secara klasik menimbulkan nyeri dan edema pada ekstremitas. Gejala-gejala ini dapat muncul ataupun tidak, unilateral atau bilateral, ringan atau berat bergantung pada trombus yang terbentuk. Trombus yang tidak menyebabkan obstruksi aliran vena sering asimtomatik. Edema merupakan gejala paling spesifik dari DVT. Trombus yang terdapat pada *iliac bifurcation*, vena pelvis, vena kava menimbulkan edema kaki yang biasanya bilateral.<sup>5</sup> Temuan klasik nyeri pada betis pada saat kaki dorsifleksi (*Homans sign*) merupakan tanda yang spesifik tetapi tidak sensitif dan terjadi pada setengah pasien dengan DVT.<sup>5</sup>

## **DIAGNOSIS**

Anamnesis dan pemeriksaan fisik merupakan hal yang sangat penting dalam pendekatan pasien dengan kecurigaan mengalami DVT. Keluhan utama DVT biasanya adalah kaki bengkak dan nyeri. Pada pemeriksaan fisik tanda-tanda klasik seperti edema kaki unilateral, eritema, hangat, nyeri, pembuluh darah superfisial teraba, dan *Homans sign* positif tidak selalu ditemukan. Pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan *D-dimer* dan penurunan *Antithrombin (AT)*. Peningkatan *D-dimer* merupakan indikator adanya trombosis aktif. Pemeriksaan laboratorium lain umumnya tidak terlalu bermakna untuk mendiagnosis adanya DVT, tetapi membantu menentukan faktor resiko.<sup>6</sup>

Pemeriksaan radiologis merupakan pemeriksaan yang penting untuk mendiagnosis DVT. Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah venografi atau flebografi, ultrasonografi (USG) Doppler (*duplex scanning*), USG kompresi, *Venous Impedance Plethysmography (IPG)* dan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*. Venografi atau flebografi merupakan pemeriksaan standar untuk mendiagnosis DVT baik pada betis, paha maupun ileofemoral. MRI umumnya digunakan untuk mendiagnosis DVT pada perempuan hamil atau DVT pada daerah pelvis, iliaka dan vena kava dimana *Duplex scanning* pada ekstremitas bawah menunjukkan hasil negatif.<sup>6</sup>

## **PROFILAKSIS DENGAN LOW-MOLECULAR WEIGHT HEPARIN (LMWH)**

Berbagai penelitian sudah membuktikan efikasi berbagai modalitas profilaksis DVT pada pasien trauma dan menyusun sebuah algoritma seperti pada **Gambar 2**. Pilihan modalitas profilaksis DVT diklasifikasikan menjadi 3 yaitu terapi farmakologis dengan antikoagulan, alat kompresi mekanik dan IVCF.<sup>3</sup>

## Struktur

LMWH merupakan glikosaminoglikan yang terdiri atas rantai-rantai residu selang-seling dari *D-glycosamine* dan *glycuronic* atau *iduronic acid*.<sup>9</sup> Berbagai jenis LMWH dapat dibentuk melalui proses degradasi yang berbeda-beda meliputi *enoxaparin* (eliminasi *chemical β*), *tinzaparin* (eliminasi *enzymatic β*), *dalteparin* (*nitrous acid depolymerization*), dan *ardeparin* (*oxidative cleavage*).<sup>8</sup>

## Mekanisme Kerja

Efek antikoagulan UFH dan LMWH melalui aktivasi AT. Susunan pentasakarida terdistribusi secara acak sepanjang molekul UFH dan LMWH dan berinteraksi dengan AT endogen. LMWH mengandung susunan pentasakarida lebih sedikit daripada UFH. Pentasakarida berikatan AT memicu perubahan konformasi di dalam molekul AT dan mempercepat interaksinya dengan *thrombin* dan *Factor-Xa*. Perbedaan utama antara UFH dan LMWH adalah pada mekanisme inhibisi terhadap *Factor-Xa* dan *thrombin*. Kebanyakan rantai UFH mengandung paling sedikit 18 sakarida dan membentuk kompleks *ternary* dengan AT dan *thrombin*. Berbeda dengan UFH, kompleks LMWH dan AT mengikat *Factor-Xa* dan mengkatalisis inaktivasinya. Jadi, LMWH memperlihatkan aktivitas lebih tinggi terhadap *Factor-Xa* daripada *Factor-IIa*, dimana UFH menginaktivasi keduanya. Selain itu, UFH dan LMWH memicu pelepasan penghambat *Tissue Factor* dari endotelium yang cedera, meningkatkan efek inhibisinya pada *Factor-Xa* dan *Factor-VIIa* dan juga berkontribusi terhadap aktivitas antikoagulan endogen.<sup>9</sup>

LMWH diberikan secara subkutan satu atau dua kali sehari. LMWH menghasilkan efek antikoagulan yang lebih dapat diprediksi daripada UFH dan memiliki waktu paruh lebih panjang serta bioavailabilitas lebih baik, dihubungkan dengan penurunan

ikatannya pada protein plasma, endotelium, dan makrofag. Eliminasi bergantung pada dosis. Dalam hal ini tidak diperlukan pemeriksaan laboratorium, kecuali pada pasien yang mengalami insufisiensi ginjal dan memiliki berat badan terlalu tinggi atau rendah. Selain itu, LMWH berikatan pada trombosit lebih sedikit dibandingkan UFH dan memiliki afinitas lebih lemah pada sel endotel dan *von Willebrand factor*. Oleh karena itu, LMWH kurang berpengaruh pada trombosit dan sel endotel sehingga pendarahan yang ditimbulkan lebih kecil dibandingkan dengan UFH. Walaupun pasien yang diterapi dengan LMWH tidak memerlukan pengawasan, aktivitas *Antifactor-Xa* plasma seharusnya diperiksa pada pasien-pasien tertentu (usia tua, hamil, obesitas, dan dengan penyakit ginjal berat). Aktivitas *Antifactor-Xa* biasanya diperiksa menggunakan *chromogenic assay* yang tersedia secara komersial.<sup>9</sup>

### **Indikasi dan Kontraindikasi**

LMWH mulai diberikan pada saat hemostasis primer terjadi. Pada pasien trauma LMWH diberikan dalam waktu 36 jam sesudah terjadi trauma. Kontraindikasi langsung pemberian LMWH meliputi: (1) Perdarahan intrakranial, (2) Perdarahan tidak terkontrol yang masih berlangsung, (3) Cedera medula spinalis inkomplit yang dihubungkan dengan hematoma spinal.<sup>10</sup> Berbagai jenis LMWH memiliki perbedaan indikasi yang diterima oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai profilaksis DVT berdasarkan berbagai bukti klinis yang mendukung. Tabel 3 memperlihatkan bahwa, *enoxaparin* diindikasikan paling luas sebagai profilaksis dan terapi DVT. *Tinzaparin* diindikasikan sebagai terapi tetapi tidak sebagai profilaksis DVT pada beberapa kelompok pasien. *Dalteparin* diindikasikan sebagai profilaksis namun tidak sebagai terapi DVT.<sup>11</sup>



*Enoxaparin* merupakan jenis LMWH yang menjadi pilihan terapi farmakologis untuk profilaksis DVT pada pasien dengan trauma mayor. Keamanan dan efikasi *enoxaparin* bergantung pada kondisi klinis pasien. Gagal ginjal, obesitas, penggunaan vasopresor dan perubahan volume distribusi (perubahan berat badan lebih dari 10 kg sesudah pemberian) merupakan faktor predisposisi pasien mengalami perubahan farmakokinetik. Pada populasi ini disarankan melakukan evaluasi terhadap kadar *Antifactor-Xa*. Levine dan rekan-rekannya melaporkan insiden trombosis 6,3% pada saat kadar *Antifactor-Xa* lebih dari 0,1 IU/mL dan 18,8% pada saat levelnya  $\leq 0,05$  IU/mL. Hasil penelitian ini dipergunakan sebagai dasar pemberian profilaksis untuk mencegah DVT yaitu kadar *Antifactor-Xa* antara 0,1-0,3 IU/mL. Kadar *Antifactor-Xa* biasanya diperiksa 4 jam sesudah pemberian *enoxaparin* dosis ketiga. Hass dan rekan-rekannya melakukan penelitian mengenai farmakokinetik *enoxaparin* 30 mg secara subkutan dua kali sehari pada pasien trauma multipel menemukan bahwa hanya 9,5% pasien mengalami kenaikan kadar *Antifactor-Xa* lebih dari 0,1 IU/mL sesudah 12 jam pemberian terapi. Hasil ini mengindikasikan bahwa dosis *enoxaparin* terstandarisasi tidak memperlihatkan efikasi yang baik untuk mencegah DVT pada semua pasien trauma multipel.<sup>4</sup>

Penggunaan *dalteparin* sebagai profilaksis DVT pada pasien trauma mengalami peningkatan. Sebuah pusat penelitian mengevaluasi pemberian *dalteparin* 5.000 IU subkutan sehari pada 743 pasien dengan risiko tinggi melaporkan bahwa rata-rata DVT proksimal dan PE non-fatal berturut-turut 3,9% dan 0,8%. Data awal pada cedera medula spinalis memperlihatkan bahwa pemberian *dalteparin* 5.000 IU subkutan sehari dan *enoxaparin* 30 mg subkutan dua kali sehari sama-sama memberikan proteksi dari DVT dan risiko pendarahan.<sup>4</sup>

## **Komplikasi**

Komplikasi perdarahan dari pemberian LMWH sebagai profilaksis DVT bervariasi dari penurunan kadar hemoglobin sementara sampai perdarahan yang memerlukan intervensi (angiografi dan pembedahan). LMWH dikatakan meningkatkan insiden perdarahan mayor pada saat digunakan sebagai profilaksis DVT. Hal ini didukung oleh penelitian Geerts dan rekan-rekannya yang melakukan observasi pada pasien yang mendapatkan UFH mengalami episode perdarahan lebih sedikit dibandingkan LMWH (berturut-turut 0,6% vs 2,9%) namun tidak signifikan. Perdarahan diperkirakan mayor pada saat hemoglobin turun 2 g/dL atau lebih, atau transfusi lebih dari 2 unit *packed red blood cell* (PRC).<sup>2</sup>

LMWH dan UFH secara langsung dibandingkan pada tiga publikasi. Green dan rekan-rekannya menemukan insiden perdarahan non-fatal dari pemberian LMWH dan UFH berturut-turut 0% dan 9,5%. Mereka juga melaporkan 2 pasien (9%) meninggal karena PE masif pada kelompok UFH. Keseluruhan insiden (perdarahan atau trombotik) adalah 0% pada kelompok LMWH dan 34% pada kelompok UFH. Geerts dan rekan-rekannya menemukan rata-rata perdarahan dari LMWH dan UFH berturut-turut 2,9% dan 0,6%. Mereka tidak menemukan adanya perdarahan fatal. Pada penelitian *Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators*, rata-rata perdarahan untuk pemberian LMWH dan UFH berturut-turut 2,6% dan 5,3%. Dengan menggunakan analisis regresi, mereka mengidentifikasi umur lebih dari 50 tahun, kadar hemoglobin rendah dan pemberian profilaksis antikoagulan jangka pendek merupakan faktor prediksi mengalami perdarahan mayor. Tabel 5 memperlihatkan perbedaan komplikasi perdarahan dari pemberian LMWH pada beberapa kelompok penelitian.<sup>2</sup>

*Protamine sulphate* secara efektif melawan efek antikoagulan dari UFH, namun hanya memiliki efek parsial pada LMWH. Diperkirakan 60% (utamanya aktivitas *antifactor Xa*) dari efek LMWH dinetralkan oleh *protamine sulphate*. Pemberian infus *protamine sulphate* seharusnya tidak melebihi dosis maksimum yaitu 50 mg. Pemberian dosis ulangan *protamine sulphate* seharusnya dipertimbangkan pada saat perdarahan berlanjut dan tidak bergantung pada hasil *antifactor Xa* plasma atau kadar aPTT yang memanjang.<sup>9</sup> *Fresh Frozen Plasma* (FFP) dan/atau rekombinan *Factor VIIa* efektif melawan efek antikoagulan LMWH dan seharusnya diberikan pada pasien yang tidak stabil dengan perdarahan berat atau perdarahan pasca operasi.<sup>9</sup>

*Heparin Induced Thrombocytopenia* (HIT) merupakan agregasi trombosit yang dimediasi imun sampai terjadi trombositopenia yang memiliki asosiasi kuat dengan terbentuknya trombus arterial dan vena. HIT secara khas terjadi antara hari 4 dan 14 dari terapi *heparin*. Berpotensi menimbulkan kejadian fatal, jika tidak terdeteksi dini, meliputi tromboemboli, PE dan perdarahan.<sup>2</sup> Diagnosis HIT terdiri dari klinis (trombositopenia) dan deteksi serum (antibodi HIT).<sup>2</sup>

## **RINGKASAN**

*Deep Vein Thrombosis* (DVT) adalah terbentuknya bekuan darah (trombus) pada salah satu vena dalam yang menyalurkan darah kembali ke jantung. Cedera traumatik merupakan salah satu faktor risiko penting untuk terbentuknya DVT. Tanpa *thromboprophylaxis*, rata-rata insiden DVT melebihi 50%. Pembentukan trombus melibatkan tiga faktor penting meliputi aliran darah, komponen darah, dan pembuluh darah yang dikenal sebagai *Virchow's Triad*. Trauma mayor sering mempengaruhi salah satu atau ketiga faktor ini yaitu hiperkoagulabilitas, cedera endotel dan stasis vena. DVT

secara klasik menimbulkan nyeri dan edema pada ekstremitas. Gejala-gejala ini dapat muncul ataupun tidak, unilateral atau bilateral, ringan atau berat bergantung pada trombus yang terbentuk. Trombus yang tidak menyebabkan obstruksi aliran vena sering asimtomatik. Temuan klasik nyeri pada betis pada saat kaki dorsifleksi (*Homans sign*) merupakan tanda yang spesifik tetapi tidak sensitif dan terjadi pada setengah pasien dengan DVT.

Anamnesis dan pemeriksaan fisik merupakan hal yang sangat penting dalam pendekatan pasien dengan kecurigaan mengalami DVT. Pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan *D-dimer* dan penurunan *Antithrombin (AT)*. Pemeriksaan radiologis merupakan pemeriksaan yang penting untuk mendiagnosis DVT. Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah venografi atau flebografi, ultrasonografi (USG) Doppler (*duplex scanning*), USG kompresi, *Venous Impedance Plethysmography (IPG)* dan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*.

Walaupun pilihan modalitas ada banyak, bukti klinis level 1 sekarang ini mendukung penggunaan terapi farmakologis dengan antikoagulan *Low-Molecular Weight Heparin (LMWH)* sebagai agen profilaksis DVT primer. Modalitas yang lain seperti alat kompresi mekanik dan IVCF tidak dipergunakan sebagai *tromboprophylaxis* primer, namun dapat membantu pada saat pemberian LMWH termasuk dalam kontraindikasi. LMWH merupakan glikosaminoglikan yang terdiri atas rantai-rantai residu selang-seling dari *D-glycosamine* dan *glycuronic* atau *iduronic acid*.

Efek antikoagulan UFH dan LMWH melalui aktivasi AT. LMWH memperlihatkan aktivitas lebih tinggi terhadap *Factor-Xa* daripada *Factor-IIa*. LMWH diberikan secara subkutan satu atau dua kali sehari. Eliminasi bergantung pada dosis. Dalam hal ini tidak diperlukan pemeriksaan laboratorium, kecuali pada pasien

yang mengalami insufisiensi ginjal dan memiliki berat badan terlalu tinggi atau rendah. LMWH mulai diberikan pada saat hemostasis primer terjadi. Pada pasien trauma LMWH diberikan dalam waktu 36 jam sesudah terjadi trauma. Kontraindikasi langsung pemberian LMWH meliputi: (1) Perdarahan intrakranial, (2) Perdarahan tidak terkontrol yang masih berlangsung, (3) Cedera medula spinalis inkomplit yang dihubungkan dengan hematoma spinal.

Berbagai jenis LMWH memiliki perbedaan indikasi yang diterima oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai profilaksis DVT berdasarkan berbagai bukti klinis yang mendukung. *Enoxaparin* diindikasikan paling luas sebagai profilaksis dan terapi DVT. *Tinzaparin* diindikasikan sebagai terapi tetapi tidak sebagai profilaksis DVT pada beberapa kelompok pasien. *Dalteparin* diindikasikan sebagai profilaksis namun tidak sebagai terapi DVT.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Patel KK. Deep Venous Thrombosis. <http://emedicine.medscape.com/article/1911303-overview#showall>. Access 1 Juli 2011.
2. Datta I, Ball CG, Rudmik L, Hameed SM, and Kortbeek JB. Complications related to deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: a systematic review of the literature. *Journal of Trauma Management*. 2010;4(1):1–11.
3. Toker S, Hak DJ, and Morgan SJ. Deep Vein Thrombosis Prophylaxis in Trauma Patients. *Hindawi Publishing Corporation Thrombosis*. 2011;10:1–11.
4. McMillian WD and Rogers FB. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. In: Rabinovici R, Frankel HL, and Kirton O (eds). *Trauma, Critical Care and Surgical Emergencies*. 1<sup>st</sup>. London: Informa Healthcare; 2010.p. 264 - 274.
5. Patel KK. Deep Venous Thrombosis. <http://emedicine.medscape.com/article/1911303-clinical#showall>. Access 1 Juli 2011.
6. Sukrisman L. Trombosis Vena Dalam dan Emboli Paru. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M and Setiati S (eds). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 4<sup>th</sup>. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007.p. 792 - 794.
7. Hirdh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, and Halperin JL *et al*. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. *Chest*. 2001;119:64S – 94S.
8. Fareed B. and Walenga JM. Why differentiate low molecular weight heparins for venous thromboembolism?. *Thrombosis Journal*. 2007;5(8):1 – 3.
9. Tsiara S, Pappas K, Boutsis D, dan Laffan M. New Oral Anticoagulants: Should They Replace Heparins and Warfarin?. *Hellenic J Cardiol*. 2011;52 :52 – 67.
10. Geerts WH. Prevention of Venous Thromboembolism in High-Risk Patients. *American Society of Hematologi*. 2006;462–466
11. Fareed J, Adiguzel C. and Thethi I. Differentiation of Parenteral Anticoagulans In The Prevention and Treatment of Venous Thromboemboli. *Thrombosis Journal*. 2007;5(8):1– 3.

**Tabel 1.** Faktor-faktor risiko terjadinya *Deep Vein Thrombosis* (DVT).  
(Dikutip dari McMillian WD and Rogers FB, 2010)

| Risk Factor                       | Odds ratio (95% CI) |
|-----------------------------------|---------------------|
| Ventilator Days > 3               | 10.62 (9.32–12.11)  |
| Venous Injury                     | 7.93 (5.83–10.78)   |
| Major Surgical Procedure          | 4.32 (3.91–4.77)    |
| Spinal Cord Injury with Paralysis | 3.39 (2.41–4.77)    |
| Lower Extremity Fracture          | 3.16 (2.85–3.51)    |
| Pelvic Fracture                   | 2.93 (2.01–4.27)    |
| Head Injury (AIS $\geq$ 3)        | 2.59 (2.31–2.90)    |
| Age $\geq$ 40                     | 2.29 (2.07–2.55)    |
| Shock on Admission (BP < 90 mmHg) | 1.95 (1.62–2.34)    |

AIS: Abbreviated Injury Scale; BP: blood pressure  
Source: Ref(8) – (need permission)

**Tabel 2.** Faktor risiko individual dan nilai untuk menentukan *Risk Assesment Profile* (AP). (Dikutip dari Toker S, *et al*, 2011)

| Underlying condition            | Points |
|---------------------------------|--------|
| Obesity                         | 2      |
| Malignancy                      | 2      |
| Abnormal coagulation            | 2      |
| History of thromboembolism      | 3      |
| <b>Iatrogenic factors</b>       |        |
| Femoral venous line             | 2      |
| Transfusion > 4 units           | 2      |
| Operation > 2 hours             | 2      |
| Major venous repair             | 3      |
| <b>Injury-related factors</b>   |        |
| Chest AIS > 2                   | 2      |
| Abdomen AIS > 2                 | 2      |
| Head AIS > 2                    | 2      |
| Spinal fractures                | 3      |
| Glascow coma score < 8          | 3      |
| Severe lower extremity fracture | 4      |
| Pelvic fracture                 | 4      |
| Spinal cord injury              | 4      |
| <b>Age (years)</b>              |        |
| ≥40, <60                        | 2      |
| ≥60, <75                        | 3      |
| ≥75                             | 4      |

**Tabel 3.** Indikasi pemberian LMWH parenteral yang diterima oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai profilaksis dan terapi DVT.

(Dikutip dari Fareed J *et al*, 2011)

| Indication                   | Enoxaparin   | Dalteparin | Tinzaparin                      |
|------------------------------|--|------------|---------------------------------|
| <b>Prophylaxis</b>           |  |            |                                 |
| Hip replacement surgery      | Yes  | Yes        | No                              |
| Knee replacement surgery     | Yes  | No         | No                              |
| Hip fracture surgery         | No   | No         | No                              |
| Abdominal surgery            | Yes  | Yes        | No                              |
| Acutely ill medical patients | Yes  | Yes        | No                              |
| <b>Treatment</b>             |  |            |                                 |
|                              | Yes  | No         | Yes                             |
|                              | - Inpatient DVT with/without PE -<br>Outpatient DVT without PE |            | - Inpatient DVT with/without PE |
| Secondary                    | No   | Yes        | No                              |



prophylaxis/extended  
treatment in cancer patients

DVT, deep-vein thrombosis; PE, pulmonary embolism.

**Tabel 5.** Ringkasan komplikasi perdarahan dalam berbagai penelitian LMWH pada pasien trauma. (Datta *et al*, 2010)

| Study  | Design   | Type of LMWH | No. Patients | Non-Fatal Bleeding | Fatal Bleeding |
|--|--|--------------|--------------|--------------------|----------------|
| Geerts et al. 1996[10]                                 | Randomized<br>UH 5,000 U SC BID vs.<br>LMWH 30 mg SC BID<br>Multi-system trauma & ISS $\geq 9$                       | Enoxaparin   | 171          | 5 (2,9%)           | 0              |
| Knudson et al. 1996[20]                                | Randomized<br>LMWH 30 mg SC BID vs.<br>SCD or AVI bilaterally<br>Multi-system trauma & AIS $\geq 3$<br>with ISS > 10 | Enoxaparin   | 120          | 6 (5%)             | 0              |
| Ginzburg et al. 2003[19]                               | Randomized<br>LMWH 30 mg BID vs. IPC<br>bilaterally<br>Multi-system trauma & ISS $\geq 9$                            | Enoxaparin   | 218          | 13 (6%)            | 0              |
| Multi-system Trauma Bleeding Risk                      |  |              |              | 24/509 (4,7%)      | 0%             |
| Green et al. 1990[17]                                  | Randomized<br>UH 5,000 U SC TID vs.<br>LMWH 3500 U SC QD<br>Spinal cord trauma & complete<br>motor paralysis         | Logiparin    | 20           | 0                  | 0              |
| Spinal Cord Injury<br>Thromboprophylaxis Investigators | Randomized<br>UH 5,000 U SC TID + IPC vs.<br>LMWH 30 mg SC BID<br>Spinal cord trauma                                 | Enoxaparin   | 230          | 6 (2,6%)           | 0              |

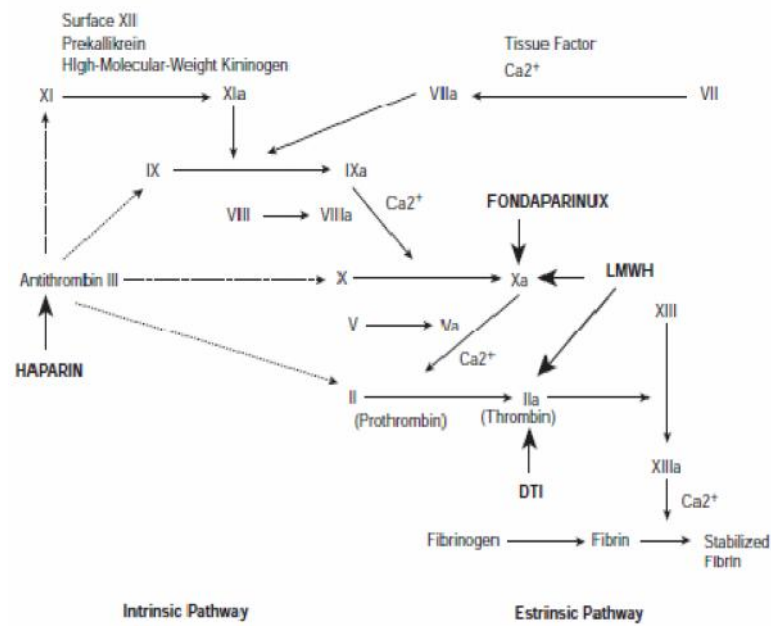
|   |  |            |        |          |    |
|---|--|------------|--------|----------|----|
| 2003[18]<br>Kurtoglu et al.<br>2004[13] | Randomized<br>LMWH 40 mg QD vs. IPC<br>bilaterally<br>Head and Spinal Trauma | Enoxaparin | 60     | 2 (3,3%) | 0  |
| Spinal Cord Trauma Bleeding Risk        |  |            | 8/310  | 2,6%     | 0% |
| Combined Total Bleeding Risk            |  |            | 32/819 | 3,9%     | 0% |

ISS, Injury Severity Score; SCD, Sequential Compression Device; IPC, Intermittent Pneumatic Compression

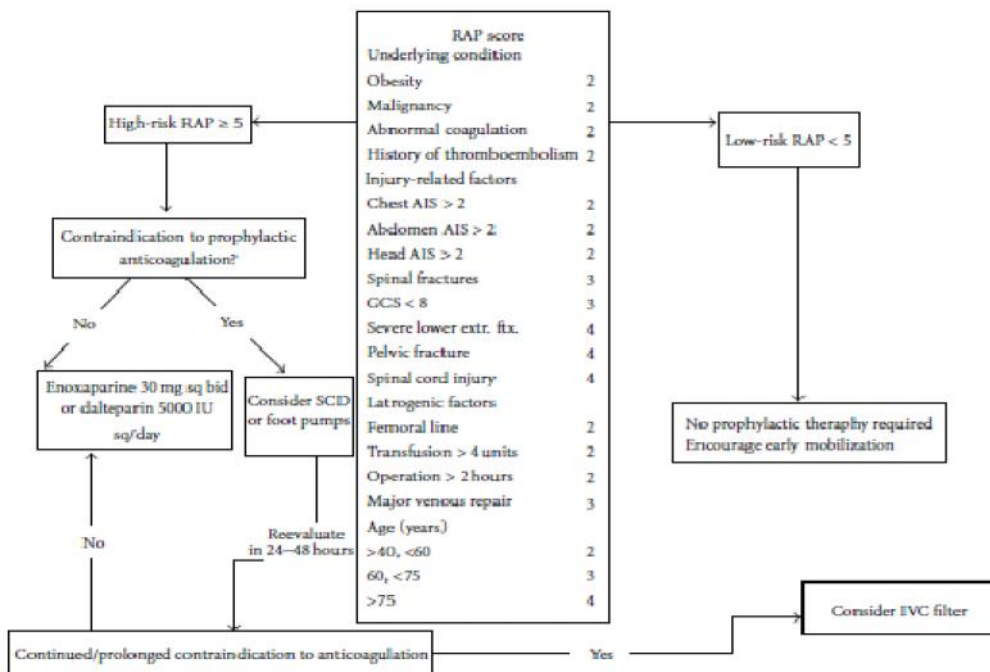
**Tabel 6.** Ringkasan insiden HIT dalam berbagai penelitian LMWH pada pasien trauma.  
(Datta *et al*, 2010)

| Study                     | Design  | Type of LMWH | No. Patients  | No. Cases of HIT |
|---------------------------|---|--------------|---------------|------------------|
| Geerts et al. 1996[10]    | Randomized<br>UH 5,000 U SC BID vs. LMWH 30 mg SC BID<br>Multi-system trauma & ISS $\geq$ 9 | Enoxaparin   | 171           | 2                |
| Haentjens et al. 1996[31] | Randomized<br>Fixed LMWH dose vs. Dose Adjusted LMWH<br>Orthopedic Trauma                   | Nadroparin   | 283           | 2                |
| Schwarcz et al. 2001[32]  | Retrospective<br>LMWH 30 mg SC BID<br>Multi-system trauma                                   | Enoxaparin   | 234           | 1                |
| Lubenow et al. 2007[30]   | Prospective cohort<br>LMWH 3000 U OD<br>Multi-system trauma & orthopedic surgery            | Certoparin   | 460           | 0                |
| TOTAL                     |   |              | 5/1148 (0,4%) |                  |

HIT, Heparin Induced Thrombocytopenia



**Gambar 1.** Mekanisme koagulasi dan tempat kerja berbagai obat antikoagulan. LMWH = *Low-Molecular Weight Heparin*; DTI = *Direct Thrombin Inhibitor*.  
(Dikutip dari McMillian WD and Rogers FB, 2010).



**Gambar 2.** Algoritma profilaksis DVT (Dikutip dari Toker S, *et al*, 2011)